

(54) LIQUID CRYSTAL COMPOUND

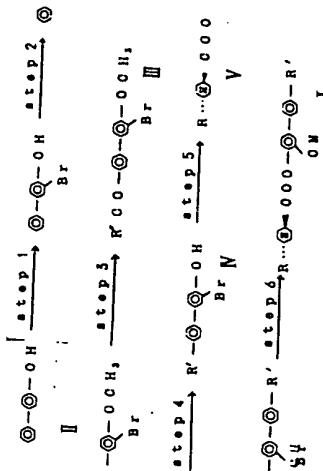
(11) 57-116039 (A) (43) 19.7.1982 (19) JP
 (21) Appl. No. 56-2934 (22) 12.1.1981
 (71) SUWA SEIKOSHA K.K. (72) MOTOYUKI TOKI(2)
 (51) Int. Cl³. C07C121/75//C09K3/34,G02F1/13,G09F9/00

NEW MATERIAL: An ester of formula I (R and R' are 2~10C straight chain alkyl).

EXAMPLE: p-(p'-Hexylphenyl)-O-cyanophenyl trans-4-hexylcyclohexylcarbonate.

USE: A liquid crystal compound, capable of reducing the steepness γ (a ratio between the saturation voltage and the threshold voltage) on mixing with a liquid crystal composition exhibiting the positive dielectric anisotropy due to the negative dielectric anisotropy thereof, having a high clear point and exhibiting a relatively wide liquid crystal temperature range.

PROCESS: A 3-bromo-4-methoxy-4'-alkylcarbonylbiphenyl of formula III (R'' is a straight chain alkyl having one less carbon atom than R') obtained from a compound of formula II as a starting substance is reduced to give a compound of formula IV, which is then esterified to afford a compound of formula V. The resultant compound of formula V is then reacted with cuprous cyanide to give the compound of formula I.



(54) NEW NITROSOUREA DERIVATIVE AND ITS PREPARATION

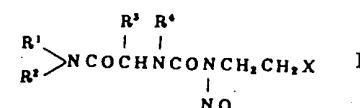
(11) 57-116043 (A) (43) 19.7.1982 (19) JP
 (21) Appl. No. 56-2135 (22) 12.1.1981
 (71) TETSUO SUAMI (72) TETSUO SUAMI
 (51) Int. Cl³. C07C135/00,C07H13/06//A61K31/17,A61K31/70

NEW MATERIAL: A nitrosourea derivative expressed by formula I (R¹, R² and R⁴ are H, alkyl, aryl, heterocyclic ring, etc.; R³ is a residue after the removal of the glycine part of an amino acid; X is Cl, F or Br).

EXAMPLE: N-[N'-(2-Chloroethyl)-N'-nitrosocarbamoyl] glycinamide.

USE: An antileukemic agent.

PROCESS: A compound expressed by formula II is reacted with a p-nitrophenyl N-(2-haloethyl)-N-nitrosocarbamate at 0~50°C to give the compound expressed by formula I.



(54) DITHIOCARBAMATE, ITS PREPARATION AND INJURIOUS ORGANISM EXTERMINATOR AGENT CONSISTING OF SAID DITHIOCARBAMATE

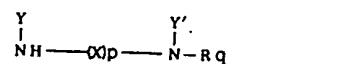
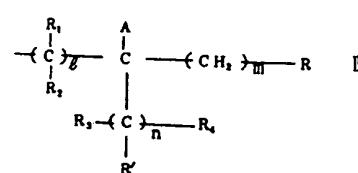
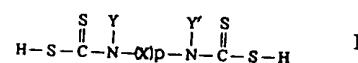
(11) 57-116045 (A) (43) 19.7.1982 (19) JP
 (21) Appl. No. 56-2718 (22) 13.1.1981
 (71) TOUKIYOU YUUKI KAGAKU KOGYO K.K. (72) MASUO KUCHIKATA(2)
 (51) Int. Cl³. C07C155/04,A01N47/14

NEW MATERIAL: A compound of formula I (X is aliphatic chain; p is 1 or 0; either one of Y and Y' is a group of formula II [R₁ and R₂ are H, alkoxy, phenyl, -COOR₆ (R₆ is metallic atom, ammonium, etc.), etc.; R₃ and R₄ are H, OH, alkyl, etc.; A is H, etc. which may be linked to either one of R₃ and R₄; l, m and n are 0 or 1; R and R' are cyano, -COOR₆, etc.]; the other is aminoalkyl, etc.).

EXAMPLE: Sodium N-[1,2-di(sodium oxycarbonyl)ethyl] ethylenebisdithiocarbamate.

USE: An exterminator agent against injurious organisms useful for agricultural and horticultural (germicides and acaricides) and industrial uses (molds in coating films or contamination by microorganisms).

PROCESS: A compound of formula III (R_q is H or dithiocarbonic acid) is reacted with carbon disulfide in the presence of a free base, and the resultant product is then subjected to the double decomposition with a bi- or multivalent water-soluble metallic salt to afford the compound of formula I.



⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭57-116043

⑫ Int. Cl.³
C 07 C 135/00
C 07 H 13/06
// A 61 K 31/17
31/70

識別記号
ADV
ADV

府内整理番号
7162-4H
7252-4C
6408-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)7月19日
発明の数 4
審査請求 未請求

(全13頁)

⑭ 新ニトロソウレア誘導体及びその製造法

⑮ 特 願 昭56-2135

⑯ 出 願 昭56(1981)1月12日

⑰ 発明者 須綱哲夫

武藏野市中町3丁目5番8号

⑱ 出願人 須綱哲夫

武藏野市中町3丁目5番8号

⑲ 代理人 弁理士 八木田茂 外2名

明細書

1. 発明の名称

新ニトロソウレア誘導体及びその製造法

2. 特許請求の範囲

1. 一般式(I) :



(式中、R¹、R²及びR³は同一でも異なるてもよくかつそれぞれ水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルカノイル基又は複素環基を表わし；R⁴はアミノ酸のクリシン部分を除いた残基を表わし；Xは塩素、フッ素及び臭素から選ばれた元素を表わす)で表わされるニトロソウレア誘導体。

2. 一般式(II) :



(式中、R¹、R²及びR³は同一でも異なるてもよくかつそれぞれ水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルカノイル基又は複素環基を表

アラルキル基、アルカノイル基又は複素環基を表わし；R⁴はアミノ酸のクリシン部分を除いた残基を表わす)で表わされる化合物にp-ニトロフェニル-N-(2-ハロエチル)-N-ニトロソウレア誘導体を反応させることを特徴とする一般式(II) :



(式中、R¹、R²、R³及びR⁴は前記の意義を有し、Xは塩素、フッ素及び臭素から選ばれた元素を表わす)で表わされるニトロソウレア誘導体の製造法。

3. 一般式(III) :



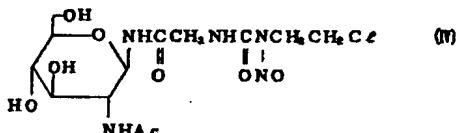
(式中、R¹、R²及びR³は同一でも異なるてもよくかつそれぞれ水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルカノイル基又は複素環基を表

詳しく述べれば、本発明は、下記の一般式(I)：



（式中、R¹、R²、R³、R⁴及びXは前記と同じ意義を有する）で表わされるニトロソウレア誘導体の製造法。

4. 一般式例：



（式中、Acはアルカノイル基を表わす）で表わされるニトロソウレア誘導体。

5. 発明の詳細な説明

本発明は良好な制癌活性を有する新規なニトロソウレア誘導体及びその製造法に関する。さらに

5

であり、アルカノイル基の例はアルキル基部分に1～4個の炭素原子を含む低級アルカノイル基、特にアセチル基であり、複素環基の代表的な例はフリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリル、アクリジニル基等である。

一般式(I)で表わされる本発明のニトロソウレア誘導体の製造法としては2つの方法がある。第一の方法は次の一般式(III)：



（式中、R¹、R²、R³及びR⁴は前記と同じ意義を有する）で表わされる化合物を適当な溶媒（たとえばテトラヒドロフラン）中でp-ニトロフェニル-N-(2-ハロエチル)-N-ニトロソカルバートと0℃から50℃までの範囲の温度で反応させて一般式(I)で表わされる化合物を得る方法である。

第二の方法は次の一般式(IV)：

（式中、R¹、R²及びR³は同一でも異なつてもよくかつそれぞれ水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルカノイル基又は複素環基を表わし；R⁴はアミノ酸のグリシン部分を除いた残基を表わし；Xは塩素、フッ素及び臭素から選ばれた元素を表わす）で表わされるニトロソウレア誘導体を提供するものである。

一般式(II)において、R¹、R²及びR³がアルキル基を表わす場合、その代表的な例はメチル、エチル、プロピル、ブチル基のごとき炭素数1～4個の低級アルキル基であり、アリール基の代表的な例はフェニル基及び低級アルキル（特にメチル）、低級アルコキシ（特にメトキシ）又はハロゲン（特に塩素）で置換されたフェニル基であり、アラルキル基の例はアルキル基部分に1～4個の炭素原子を含むアラルキル基、特にフェニルアルキル基

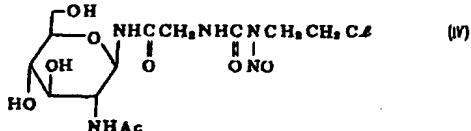
4



（式中、R¹、R²、R³、R⁴及びXは前記と同じ意義を有する）で表わされる化合物と亜硝酸ナトリウム、三碘化鉄素、四碘化鉄素、ニトロシルクロリド等慣用のニトロ化剤とを適當な溶媒中で反応させて一般式(I)で表わされる化合物を得る方法である。溶媒としてはたとえばギ酸、酢酸等の有機溶媒が適當であり、適度範囲は0～80℃がよい。

いずれの方法においても、かくして生成した目的化合物(I)は反応液から容易に分離することができ、さらにイオン交換樹脂処理、カラムクロマトグラフィー、有機溶剤による再結晶などの既知の精製操作によつて精製することができる。

さらに本発明は、一般式(IV)：

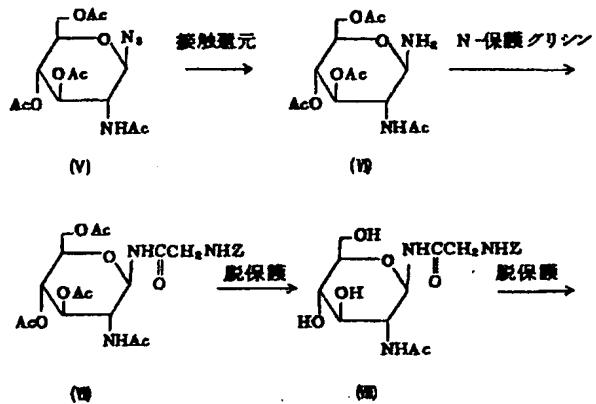


5

6

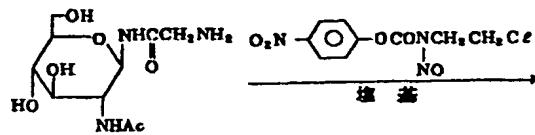
(式中、Acはアルカノイル基を表わす)で表わされる良好な創癌活性を有する新規ニトロソ尿素誘導体を提供するものである。一般式例中、Acの代表的な例はアルキル基部分に1~4個の炭素原子を含むアルカノイル基、特にアセチル基である。

一般式例のニトロソ尿素誘導体は式(V)のアジド体から下記の工程に従つて製造される。

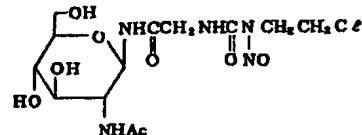


7

ジメチルホルムアミド メタノール、エタノール、ジオキサン) 中で塩基(たとえばトリエチルアミン、N,N-ジメチルアミン、モノエチルアミン)の存在下で0°~50°Cの温度で反応させて式例の化合物を得る。化合物例のOH基の脱保護は常法により、たとえば適当な溶剤中でナトリウムメトキシドと反応させることにより行なわれる。かくして得られる化合物例のN-保護基Z(ベンジルオキシカルボニル基)の脱離は常法により、たとえばパラジウム黒を用いる接触還元により好都合に行なわれ化合物例を与える。最終のペプチド化工程は化合物例を塩基(たとえばトリエチルアミン)の存在下、適当な溶剤(たとえばテトラヒドロフラン)中でD-ニトロフェニル-N-(2-クロルエチル)-N-ニトロソカルバメートと0°~50°Cで反応させることにより達成されて目的とする式例のニトロソウレア誘導体を生成する。この生成物は反応液から容易に分離することができ、さらにイオン交換樹脂処理、カラムクロマトグラフィー、有機溶剤による再結晶などの既知の精製



(II)



(III)

(注) Z = ベンジルオキシカルボニル基

アジド体(V)のアミノ体(例への接触還元は常法により、たとえばメタノール中、ラネニツケル触媒の存在下に行なわれる。ついでN-保護グリシンによるペプチド化反応は、好ましくはN-保護グリシンを適当な溶剤中でたとえばジシクロヘキシカルカルボジイミド(DCC)の存在下でN-ヒドロキシコハク酸イミドと反応させて活性エステルとし、これをアミノ体(例と適当な溶剤(たとえば

8

操作によって精製することができる。

次に本発明によつて得られた1種の化合物の抗白血病作用につき実験を行なつたのでその結果を次に掲げる。

供試動物: BDF₁マウス(約7週令、体重2.2±1.2、1群オス5匹)

実験腫瘍: ロイケミア L1210 (Leukemia L1210) 細胞1×10⁶/マウスを腹腔内に移植

実験方法: 供試薬剤を生理食塩液に溶解し、各濃度の溶液を細胞移植24時間後より腹腔内1日1回、3日間連続投与し、平均生存日数、延命率から効果を判定した。

化合物	投与量(㎎/kg)	生存日数	延命率%
実施例1 の化合物	1.6	>60.0	>67.9.2
	8	>60.0	>67.9.2
	2	14.0	81.8
	1	10.6	32.7
	0.5	10.2	32.5
対照	7.7	-	-

以上の実験結果から、本発明によつて得られた化合物はマウスL1210白血病に対する延命効果が高いことが認められ、しかも少量できわめて大きな延命効果を示し液水の貯留量も認められないなどの特色を有し、抗白血病剤としての作用が十分に期待される薬剤である。

つぎに本発明の化合物の製造を実施例によつて説明する。

11

= 8/1 (v/v) で主生成物にあたるフラクションを集めて減圧蒸餾し、淡黄色オイル状残渣 35.0 ㎎を得た。これをエーテルにて結晶化し、エタノールにて洗浄して淡黄色ブリズム状結晶として N - (N - (2 - クロルエチル) - N - ニトロソカルバモイル) グリシンアミドを 27.5 ㎎得た。

収率 72.9 %

m.p. 125~126 ℃ (発泡分解)

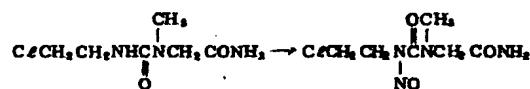
元素分析: C₈H₉N₃O₂Cl, 分子量 208.611 として

計算値: C 28.79, H 4.55, N 26.86, Cl 17.00 %

実測値: C 29.00, H 4.55, N 26.56, Cl 17.35 %

実施例 2

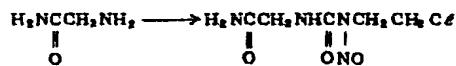
N - (N - (2 - クロルエチル) - N - ニトロソカルバモイル) ザルコシンアミドの製造



N - (N - (2 - クロルエチル) カルバモイル) ザルコシンアミド 10.0 ㎎ (0.516 ミリモル)

実施例 1

N - (N - (2 - クロルエチル) - N - ニトロソカルバモイル) グリシンアミドの製造



グリシンアミド・塩酸塩 20.0 ㎎ (1.81 ミリモル) を水 1.0 ㎖ に溶解し、これに IRA-400 (OH⁻) 樹脂 5.4 ㎤ を加え 15 分間搅拌して脱塩酸した。

樹脂を伊別、減圧濃縮してオイル状残渣を得た。これをメタノール 3 ㎖ に溶解し、遮光搅拌下、テトラヒドロフラン 7 ㎖ に溶解した p - ニトロフェニル N - (2 - クロルエチル) - N - ニトロソカルバメート 5.20 ㎎ (1.05 倍モル) を滴下した。

30 分後、TLC [展開系、クロロホルム / メタノール = 5/1 (v/v)] において、R_f 0.62 に单一生成物を確認した後、反応液を減圧濃縮して淡黄色オイル状残渣を得た。これをワコーゲル C-300 20 ℃ にかけ、展開系クロロホルム / エタノール

12

を氷冷下 99% ギ酸 0.7 ㎖ に溶解し、亜硝酸ナトリウム 53.4 ㎎ (1.5 倍モル) を徐々に加え、そのまま 30 分間搅拌反応させた。反応液に IB-120 (H⁺) 樹脂 1 ㎖、メタノール 1 ㎖ を加え 10 分間搅拌の後、樹脂を伊別し、反応液を減圧濃縮してオイル状残渣を得た。これをワコーゲル C-300 によるカラムクロマトグラフィーにより精製し、減圧濃縮して N - (N - (2 - クロルエチル) - N - ニトロソカルバモイル) ザルコシンアミドを白色結晶状残渣として 6.2 ㎎ 得た。

収率 53.9 %

m.p. 86~88 ℃ (発泡分解)

元素分析: C₈H₉N₃O₂Cl, 分子量 222.637 として

計算値: C 23.57, H 4.98, N 25.17, Cl 15.93 %

実測値: C 23.21, H 4.88, N 24.81, Cl 16.18 %

実施例 3

2 - アセタミド - 1 - [([((2 - クロルエチル) ニトロソ - アミノ) カルボニル] グリシン) アミノ] - 1 , 2 - ジアオキシ - β - D - グ

5 指正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

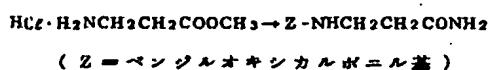
6 指正の内容

(1) 明細書：第17頁第10行のつぎに下記を加入する。

「実験例4

N - [N' - (2 - クロルエチル)
- N' - ニトロソカルバモイル] -
β - アラニンアミドの製造

(1) N - ベンジルオキシカルボニル - β -
アラニンアミド



β - アラニンメチルエステル塩酸塩 1.00
g (7.16 ミリモル) を水 3.5 mL に溶解し、
クロロホルム 40 mL、塩化ベンジルオキシ
カルボニルのトルエン溶液 (3.3 g) 4.5
mL を加え、氷冷強攪拌下、2 N 塩酸ナトリ

2

収量 1.289 g

収率 81.0 %

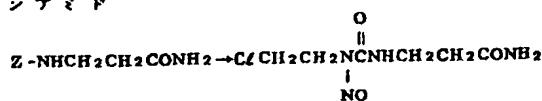
m.p. 164 ~ 165 °C

元素分析: C₁₁H₁₄N₂O₃、分子量 222.238 として

計算値: C: 59.45, H: 6.35, N: 12.61 %

実測値: C: 59.67, H: 6.41, N: 12.44 %

(2) N - [N' - (2 - クロルエチル) - N'
- ニトロソカルバモイル] - β - アラニ
ンアミド



工程(1)で得た化合物 300 mg (1.35 mmol)
をメチルセロソルブ 10 mL に溶解し、Pd 黒 30
mg を加え、水素初圧 5.0 psi 下で一夜接触
還元した。

触媒を伊去の後、伊液を減圧濃縮してオ
イル状残渣を得た。これをメタノール 3 mL
にて溶解し、トリエチルアミン 6.8 mL を加
え過光攪拌下、これにテトラヒドロフラン

特開昭57-116043 (6)

ウム水浴液 16.5 mL を滴下した。そのまま
30 分間、その後室温にて 30 分間反応さ
せた。

クロロホルム層を分離後、水層をクロロ
ホルム 10 mL × 2 で洗浄、クロロホルム層
を合せて芒硝乾燥した。芒硝を除き、充分
減圧乾燥してメチル N - ベンジルオキシ
カルボニル - β - アラニネートをオイル状
残渣として得た。この残渣に 0°C でアンモ
ニアガスを飽和したメタノール 20 mL を加
えて溶解し、密栓をして室温にて 5 日間放
置した。

TLC [展開系: ベンゼン : エタノール =
9 : 1 (v/v)] において RF 0.48 のメチル
N - ベンジルオキシカルボニル - β - ア
ラニネートが消滅し、RF 0.14 に主生成物、
RF 0.35 に若干の副生成物を確認した。

析出している小柱状晶を伊取して、標題
の化合物を 795 mg 得た。伊液を減圧後冷蔵
し、二次晶として 494 mg を得た。

3

5 mL に溶解した p - ニトロフェニル - N -
(2 - クロルエチル) - N - ニトロソカル
バモート 443 mg (1.2 倍モル) を約 5 分間
かけて滴下し、さらに 60 分間反応させた。

TLC [展開系: クロロホルム / メタノー
ル = 7/1 (v/v)] において、RF 0.40 に UV
吸収のあるほとんどの单一の生成物を確認し
た。

反応液を減圧濃縮し、淡黄色オイル状残
渣を得、これをカラムクロマトグラフィー
にて精製した [ワコーゲル C - 300 15 g;
展開系: クロロホルム / エタノール = 8/1
(v/v)]。主生成物にあたるフラクション
を集め、減圧濃縮して淡黄色オイル状残渣
を得た。これをエーテルから結晶化して標
題の化合物 176 mg を得た。

収率 58.6 %

m.p. 95 ~ 97 °C 水浴沸騰

元素分析: C₆H₁₁N₂O₃Cl、分子量 222.637 として

計算値: C: 32.37, H: 4.98, N: 25.17.

4

5

C₂: 15.93 %

実測値: C: 32.14, H: 4.96, N: 24.95.

C₂: 16.07 %

実験例 5

N - [N' - (2 - クロルエチル)

- N' - ニトロソカルバモイル] -

アミノ酸アミドの製造

(1) N - ベンジルオキシカルボニル - α -
アミノ酸アミド



アミノ酸メチルエステル塩酸塩
1.5 g (9.76 ミリモル) を前実験例と同様にベンジルオキシカルボニル化してメチル N - ベンジルオキシカルボニル - α - アミノブチレートをオイル状残渣として得た。

この残渣を 0 °C でアンモニアガスを飽和したメタノール 30 mL を加え溶解し、密栓

6

工程(1)で得た化合物 300 mg (1.27 ミリモル) をメチルセロソルブ (10 mL) に溶解し、Pd - 黒 3.0 g を加え、水素初圧 5.0 psi を一夜接触還元した。

触媒を伊去の後、伊液を減圧濃縮してオイル状残渣を得た。これをメタノール 3 mL にて溶解し、トリエチルアミン 6.4 mL (0.5 倍モル) を加え、遮光攪拌下、テトラヒドロフラン 5 mL にて溶解した D - ニトロフェニル - N - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバメート 417 mg (1.2 倍モル) を約 5 分間かけて滴下し、さらに 60 分間反応させた。

TLC [展開系: クロロホルム / メタノール = 7/1 (v/v)] において RF 0.39 にて UV 吸取のあるほどとんど单一の生成物を確認した。

反応液を減圧濃縮して淡黄色オイル状残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した [ワコーレル C -

特開昭57-116043 (7)

をして室温で 5 日間放置した。

TLC [展開系: ベンゼン / エタノール = 9/1 (v/v)] において RF 0.50 のメチル N - ベンジルオキシカルボニル - α - アミノブチレートが消失し、RF 0.12 にて主生成物 RF 0.39 にて若干の副生成物を確認した。

反応液を減圧濃縮して白色結晶状残渣を得、メタノール少量を加えて伊別し、標題化合物 1.45 g を得た。

収率 62.9 %

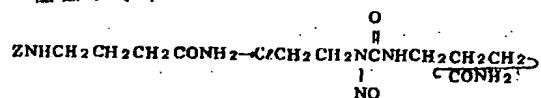
m.p. 128 ~ 130 °C

元素分析: C₁₂H₁₆N₂O₃ 分子量 236.264 として

計算値: C: 61.00, H: 6.83, N: 11.86 %

実測値: C: 61.43, H: 7.10, N: 11.73 %

(2) N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - α - アミノ酸アミド



7

300.15 g; 展開系: クロロホルム / エタノール = 8/1 (v/v)] にて主生成物にあたるフラクションを集めて減圧濃縮し、淡黄色結晶状残渣を得た。これをエーテルにて洗浄して標題化合物 190 g を得た。

収率 63.2 %

m.p. 102 ~ 103.5 °C 爆発溶融

元素分析: C₇H₁₃N₄O₃C₂ 分子量 236.663 として

計算値: C: 35.52, H: 5.54, N: 23.68,

C₂: 14.98 %

実測値: C: 35.83, H: 5.58, N: 23.82,

C₂: 14.65 %

実験例 6

N - [N' - (2 - クロルエチル)

- N' - ニトロソカルバモイル] -

L - フェニルアラニンアミドの製

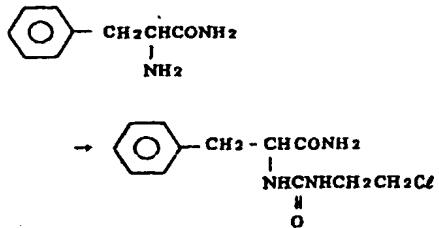
造

(1) N - [N' - (2 - クロルエチル) - カルバモイル] - L - フェニルアラニンアミド

8

9

特開昭57-116043 (8)



L-フェニルアラニンアミド(シグマ社製)400mg(2.44ミリモル)をメタノール6mlに溶解し、室温攪拌下、2-クロルエチルイソシアンート0.24ml(1.2倍モル)を滴下し、そのまま20分間反応させた。

TLC [展開系：クロロホルム/メタノール=7/1(v/v)]において、RF 0.21の原料が消失し、RF 0.42に单一の生成物を確認した。

反応液を減圧濃縮して白色結晶状残渣を得、これをイソプロピルアルコールから再結晶して標題化合物を553mg得た。

10

工程(I)で得た化合物400mg(1.48ミリモル)を99%酢酸3mlに溶解し、氷冷攪拌下、亜硝酸ナトリウム113mg(1.1倍モル)を約5分間かけて加え、そのまま30分間反応させた。

TLC [展開系：クロロホルム/メタノール=9/1(v/v)]においてRF 0.33の原料が消失し、RF 0.51にUV吸収のある单一生成物を確認した。

反応液にIR-120(H⁺)樹脂(メタノールに懸濁)5mlを加え、20分間攪拌した。樹脂を沪去後、沪液を30℃以下で減圧濃縮し、エタノール共沸することにより淡黄色の結晶性残渣を得た。これをエーテルにて洗浄して標題化合物を310mg得た。

收率 70.0%

m.p. 113~115℃ 完全溶融

旋光度 $[\alpha]_D^{22} = -30.6^\circ$ (c 0.36, DMF)

元素分析: C₁₂H₁₆N₄O₃Cl. 分子量298.729として
して

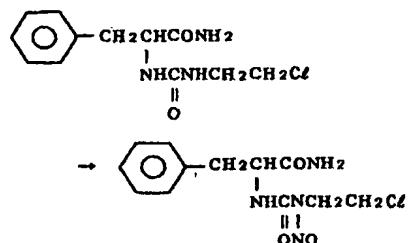
收率 84.1%

m.p. 158~160℃

旋光度 $[\alpha]_D^{22} = +3.0^\circ$ (c 0.54, メタノール)

元素分析: C₁₂H₁₆N₄O₂Cl. 分子量269.729として
計算値: C: 53.43, H: 5.98, N: 15.58,
Cl: 13.15%
実測値: C: 53.49, H: 6.02, N: 15.34,
Cl: 12.90%

(2) N-[N'-(2-クロルエチル)-N'-ニトロソカルバモイル]-L-フェニルアラニンアミド



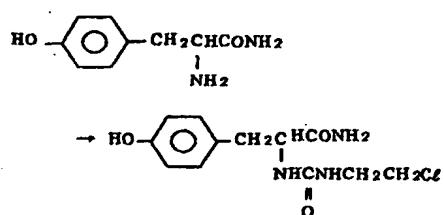
11

計算値: C: 48.24, H: 5.06, N: 18.76,
Cl: 11.87%
実測値: C: 47.94, H: 5.01, N: 18.44,
Cl: 11.58%

実施例 7

N-[N'-(2-クロルエチル)-N'-ニトロソカルバモイル]-L-チロシンアミドの製造

(I) N-[N'-(2-クロルエチル)カルバモイル]-L-チロシンアミド



L-チロシンアミド(シグマ社製, 400mg(2.22ミリモル)をメタノール8mlに

12

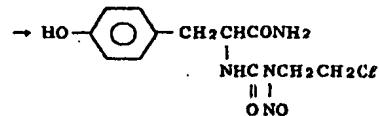
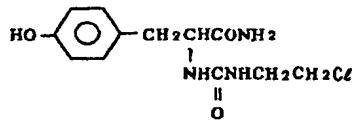
13

特開昭57-116043(9)

実測値: C:50.18, H:5.66, N:14.47.

C₂:12.10 %

(2) N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロジカルバモイル] - L - パリシングアミド



工程(1)で得た化合物 200 mg (0.64 ミリモル) を 99% オキ酸 1.5 mL に溶解し、氷冷攪拌下、亜硝酸ナトリウム 4.86 mg (1.1 倍モル) を約 5 分間かけて加え、そのまま 30 分間反応させた（かなり赤褐色に着色した）。

14

TLC [展開系: クロロホルム / メタノール = 7/1 (v/v)] において RF 0.24 の原料が消失し、RF 0.48 に UV 吸収のある主生成物を、RF 0.68 に UV 吸収のある若干の副生成物を確認した。

反応液に IR - 120 (H⁺) 樹脂（メタノールに膨満）2 mL を加え、20 分間攪拌した。樹脂を沪去後、沪液を 30 °C 以下で減圧濃縮して濃赤褐色のオイル状残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した〔ワコーゲル C - 300 10 g; 展開系: クロロホルム / メタノール = 7/1 (v/v) 〕。主生成物にあたるフラクションを集めて減圧濃縮し、エタノール共沸することにより結晶状残渣を得た。これをイソプロピルエーテルにて洗浄して標題化合物を 113 mg 得た。

收率 51.3 %

m.p. 135.5 ~ 137 °C (発泡暗色)

旋光度 [α]_D²² = -30.4 ° (c 0.5 DMF)

15

元素分析: C₁₂H₁₆N₄O₄Cl₂、分子量 314.729 と
して

計算値: C:45.79, H:4.80, N:17.80.

C₂:11.27 %

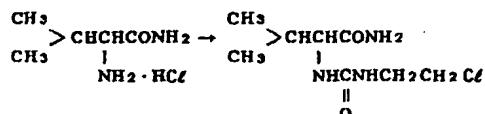
実測値: C:45.53, H:4.99, N:17.57.

C₂:11.45 %

実験例 6

N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロジカルバモイル] - L - パリシングアミドの製造

(1) N - [N' - (2 - クロルエチル) カルバモイル] - L - パリシングアミド



L - パリシングアミド塩酸塩（シグマ社製）200 mg (0.31 ミリモル) をメタノール 6 mL に溶解し、IRA 400 (OH⁻) 樹脂（メタノ

16

17

ールに懸濁) 4 mLを加え、20分間攪拌して脱HClした。

樹脂を沪去後、沪液を約2 mLに減圧濃縮し、これに2-クロルエチルイソシアート0.16 mL(1.5倍モル)を滴下した。

数分後白色結晶が析出した。20分後、TLC【展開系:クロロホルム/メタノール=5/1(v/v)】にて、RF 0.36の原料が消失し、RF 0.74に单一生成物を確認した。

析出している結晶を沪別し、メタノールで洗浄して標題化合物を一次晶として135 mg得た。さらに沪液を減圧濃縮して白色結晶を得、これをメタノールから再結晶して別量の目的生成物114 mgを得た。

収量 249 mg

収率 85.7 %

m.p. 197 ~ 199 °C

旋光度 $[\alpha]_D^{22} = +448.9^\circ$ (c 0.45, DMF)

元素分析: C₈H₁₆N₃O₂Cl, 分子量221.689として

18

スポットを確認した。

反応液にIR-120(H⁺)樹脂4 mL(メタノールに懸濁)を加え、20分間攪拌した。樹脂を沪去後、沪液を30 °C以下で減圧濃縮して淡黄色結晶状残渣を得た。これをエーテルにて洗浄して標題化合物を181 mg得た。

収率 80.0 %

m.p. 115 ~ 117 °C (発泡浴融)

旋光度 $[\alpha]_D^{22} = +60.7^\circ$ (c 0.6, DMF)

元素分析: C₈H₁₆N₃O₂Cl, 分子量250.689として

計算値: C:38.33, H:6.83, N:22.35.

Cd: 14.14 %

実測値: C:38.26, H:6.55, N:22.53.

Cd: 14.35 %

実験例9

N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロカルバモイル] - D L - ロイシンアミドの製造

特許昭57-116043(10)

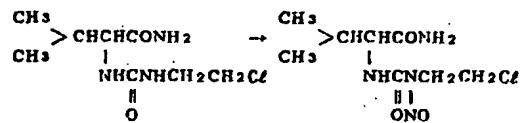
計算値: C:43.34, H:7.28, N:18.96.

Cd: 15.99 %

実測値: C:43.29, H:7.15, N:18.75.

Cd: 16.15 %

(2) N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロカルバモイル] - L - パリソアミド

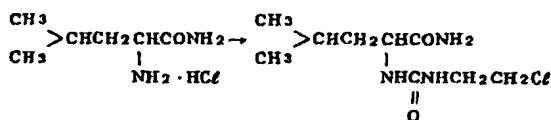


工程(1)で得た化合物200 mg(0.90ミリモル)を99%ホウ酸1.5 mLに溶解し、氷冷攪拌下、亜硝酸ナトリウム93 mg(1.5倍モル)を約5分間かけて加え、そのまま30分間反応させた。

TLC【展開系:クロロホルム/メタノール=9/1(v/v)】においてRF 0.27の原料が消失し、RF 0.50にUV吸収のある单一

19

(1) N - [N' - (2 - クロルエチル) カルバモイル] - DL - ロイシンアミド



D L - ロイシンアミド塩酸塩(シグマ社製)200 mg(1.20ミリモル)をメタノール6 mLに溶解し、IRA-400(OH⁻)樹脂(メタノールに懸濁)3.6 gを加え、20分間攪拌して脱HClした。

樹脂を沪去後、沪液を約2 mLに減圧濃縮した。これに氷冷攪拌下、2-クロルエチルイソシアート0.15 mL(1.5倍モル)を滴下し、20分間反応させた。

TLC【展開系:クロロホルム/メタノール=5/1(v/v)】においてRF 0.25の原料が消失し、RF 0.57に单一の生成物を確認した。

反応液を減圧濃縮して得た白色結晶状残

特開昭57-116043 (11)

薬をエタノールから再結晶して標題化合物を一次品として 196 %、二次品として 93 % 得た。

収率 229 %

収率 80.9 %

m.p. 156 ~ 158 °C

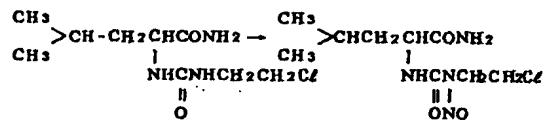
元素分析: C₉H₁₇N₃O₂Cl。分子量 235.715 として
計算値: C: 45.86, H: 7.70, N: 17.83.

Cd: 15.04 %

実測値: C: 46.05, H: 7.67, N: 17.56.

Cd: 15.28 %

(2) N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - DL - ロイシンアミド



工程(II)で得た化合物 400 mg (1.70 ミリ

22

計算値: C: 40.83, H: 6.47, N: 21.17.

Cd: 13.39 %

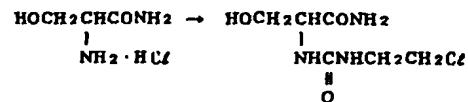
実測値: C: 40.60, H: 6.43, N: 20.98.

Cd: 13.20 %

実施例 10

N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - L - セリンアミドの製造

(I) N - [N' - (2 - クロルエチル) カルバモイル] - L - セリンアミド



L - セリンアミド塩酸塩(シグマ社製)
300 mg (2.13 ミリモル) をメタノール 20
ml に溶解し、IBA - 400 (OH⁻) (メタノール
に懸濁) 6.4 ml を加え、20 分間攪拌して
脱 HCl した。

24

-349-

モル) を 9.9 ml や懸 2.5 ml に溶解し、氷冷
攪拌下、亜硝酸ナトリウム 129 mg (1.1 倍
モル) を、約 5 分間かけて加え、そのまま
30 分間反応させた。

TLC [展開系: クロロホルム / メタノール = 9/1 (v/v)] において RF 0.23 の原料
が消失し、RF 0.49 に UV 吸収のある主生
成物、RF 0.38 に若干の副生成物を確認し
た。

反応液に IR - 120 (B⁺) 樹脂 (メタノ
ールに懸濁) 6 ml を加え、20 分間攪拌した。
樹脂を伊去後、伊液を 30 °C 以下で減圧濃
縮して淡黄色オイル状残渣を得た。これを
デシケータ中に数日放置して完全に結晶化
させ、これをイソプロピルエーテルにて洗
浄して標題化合物を 298 mg 得た。(二度目
以降は粗品添加により結晶を得られる。)

収率 66.3 %

m.p. 82 ~ 84 °C

元素分析: C₉H₁₇N₃O₃Cl。分子量 264.715 として

25

樹脂を伊去後、伊液を約 5 ml に減圧濃縮
し、これに重酒後、2 - クロルエチル
イソシアネート 0.21 ml (1.2 倍モル) を
滴下して 20 分間反応させた。

TLC [展開系: クロロホルム / メタノ
ール = 4/1 (v/v)] において RF 0.1 の原料
が消失し、RF 0.33 に单一の生成物を確認
した。

反応液を減圧濃縮して得た白色結晶状残
渣を熱イソプロピルアルコールにて洗浄し
て標題化合物を 338 mg 得た。

収率 75.6 %

m.p. 131 ~ 132 °C

旋光度 $[\alpha]_D^{22} = + 35.7^\circ$ (c 0.6, メタノール)

元素分析: C₉H₁₇N₃O₃Cl。分子量 290.637 として

計算値: C: 34.37, H: 5.77, N: 20.05.

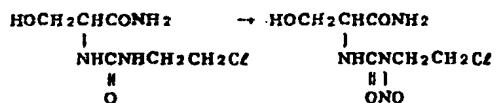
Cd: 16.91 %

実測値: C: 34.14, H: 5.76, N: 19.80.

Cd: 17.13 %

25

(2) N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - L - セリンアミド

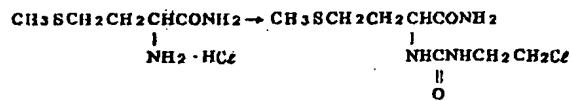


工程(I)で得た化合物 200 mg (0.954 ミリモル) を 99% エタノール 1.5 mL に溶解し、氷冷攪拌下、亜硝酸ナトリウム 7.2 g (1.1 倍モル) を約 5 分間かけて加え、そのまま 30 分間反応させた。

TLC [展開系：クロロホルム / メタノール = 7/1 (v/v)] において RF 0.15 の原料が消失し、RF 0.35 に UV 吸収のある单一生成物を確認した。

反応液に IR - 120 (H⁺) 樹脂 (メタノールに懸濁) 3 mL を加え、20 分間攪拌した。樹脂を沪去後、反応液を 30 °C にて減圧濃縮し、クロロホルム / メタノール = 9/1

26



L - メチオニンアミド塩酸塩 (シグマ社製) 200 mg (1.08 ミリモル) をメタノール 6 mL に溶解し、IR - 400 (OH⁻) (メタノールに懸濁) 3.2 mL を加え、20 分間攪拌して脱 HC₂ した。

樹脂を沪去後、沪液を約 3 mL にて減圧濃縮した。これに塩酸を約 3 mL にて加え、2 - クロルエチルイソシアネート 0.11 mL (1.2 倍モル) を滴下し、20 分間反応させた。

TLC [展開系：クロロホルム / メタノール = 5/1 (v/v)] において RF 0.28 の原料が消失し、RF 0.58 に单一の生成物を確認した。

反応液を減圧濃縮して得た白色結晶状残渣をエタノールから再結晶して一次品として 198 mg、二次品として 39 mg の標題化合物を得た。

特開昭 57-116043 (12)

(v/v) 混合溶媒を加えて共沸することにより淡黄色の結晶性残渣を得た。これを酢酸エチルにて洗浄して標題化合物を 151 mg 得た。

収率 66.3 %

m.p. 117 ~ 120 °C (分解)

旋光度 [α]_D²¹ + 57.6 ° (c 0.7, メタノール)

元素分析： C₆H₁₁N₄O₄Cl, 分子量 238.637 として

計算値： C: 30.20, H: 4.65, N: 23.48,

C4: 14.86 %

実測値： C: 30.43, H: 4.80, N: 23.25,

C4: 15.05 %

実施例 11

N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - L - メチオニンアミドの製造

(1) N - [N' - (2 - クロルエチル) カルバモイル] - L - メチオニンアミド

27

収量 237 mg

収率 86.2 %

m.p. 150 ~ 151 °C

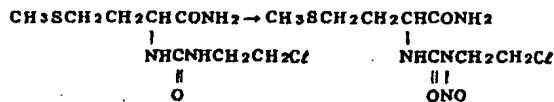
旋光度 [α]_D²² + 5.2 ° (c 0.42, メタノール)

元素分析： C₆H₁₆N₃O₂ClS, 分子量 253.749 として

計算値： C: 37.86, H: 6.36, N: 16.56 %

実測値： C: 37.71, H: 6.18, N: 16.33 %

(2) N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - L - メチオニンアミド



工程(I)で得た化合物 700 mg (2.76 ミリモル) を 99% エタノール 6 mL に溶解し、氷冷攪拌下、亜硝酸ナトリウム 210 mg (1.1 倍モル) を約 5 分間かけて加え、そのまま 30 分間反応させた。

TLC [展開系：クロロホルム / メタノール = 5/1 (v/v)] において RF 0.28 の原料が消失し、RF 0.58 に单一の生成物を確認した。

28

—350—

29

$\lambda = 9/1$ (v/v)において RF 0.33 の原料が消失し、RF 0.65 に UV 吸収のある主生成物、RF 0.51 に若干の副生成物を確認した。

反応液（若干褐色に着色）に IR - 120 (H^+) 樹脂（メタノールに懸濁）9 ccを加え、20分間攪拌した。樹脂を伊去後、反応液を 30°C 以下にて減圧濃縮し、メタノール／イソプロピルエーテル混合溶媒を加え共沸することにより結晶性残渣を得、これをエーテルにて充分に洗浄して標題化合物を 555 mg 得た。

収率 71.2 %

m.p. 95 ~ 97°C (発泡)

旋光度 $[\alpha]_D^{22} = +18.7^\circ$ (c 0.45, DMF)

元素分析: C₈H₁₆N₄O₃S. 分子量 282.749 として

計算値: C:33.98, H:5.35, N:19.82 %

実測値: C:34.27, H:5.40, N:19.63 %